

(様式7)

学位論文審査結果の要旨

氏名	藤山 敬介
審査委員	委員長 永野 真吾 印 委員 河田 康志 印 委員 大城 隆 印 委員 _____ 印 委員 _____ 印
論文題目	天然物の環状骨格の構築及び酸化的修飾に関わる酵素群の構造生物学的研究
審査結果の要旨	<p>生物、特に微生物や植物は極めて多様な構造と有用な生物活性を示す化合物を生産する能力を持っている。複雑な構造を持つ天然物は、まずその環状骨格が酵素的に構築され、酸素添加酵素による酸化的な修飾などによって生合成される場合が多い。藤山氏は、天然物の環状骨格を構築する酵素として立体選択的なディールス・アルダー反応によってデカリン骨格を構築する酵素を、環状骨格の酸化的な修飾を行う酵素として植物の成長を促進するステロイドホルモン「ブラシノステロイド」の生合成にかかわるシトクロム P450 CYP90B1、および、ジャガイモ毒素「ソラニン」の生合成にかかわる 2-オキソグルタル酸依存性ジオキシゲナーゼ 16DOX について、以下の通り構造生物学的な研究を行った。</p> <p>1) Phm7 と Fsa2 は、立体選択的なディールス・アルダー反応によって抗 HIV インテグラーゼ活性をもつフォマセチン、エキセチンのデカリン骨格を構築する。藤山氏は、これらの酵素の X 線結晶構造解析に加えドッキングシミュレーション、分子動力学計算などの理論計算と生化学的な解析を組み合わせ、二つの酵素のポケットに基質が互いに疑似的な鏡像異性のコンフォメーションでそれぞれ結合し、鏡像異性の関係にあるデカリン骨格を構築することなどを明らかにした。</p> <p>2) ブラシノステロイドの生合成においてカンペステロールの立体選択的な水酸化反応を行う CYP90B1 の基質結合型と 3 種類のリガンド結合型の結晶構造を決定した。これらの構造、およびドッキングシミュレーションから、基質の側鎖のメチル基とヘムとの立体障害が立体選択的な水酸化に重要であることや阻害剤の結合様式を初めて明らかにした。</p> <p>3) 2-オキソグルタル酸依存性ジオキシゲナーゼ 16DOX の基質結合型の結晶構造を明らかにし、この酵素が基質の位置選択的な水酸化反応によって不安定な中間体を生み出し、環状骨格の再構築を促すことでソラニダン骨格を構築していると推定した。</p> <p>以上のように本論文は、天然物の環状骨格の構築や酸化的な修飾を位置・立体選択的に行うメカニズムを結晶構造などに基づいて解明し、農薬などに応用可能な新規天然物のデザインにも寄与するところが少なくない。よって、博士（工学）を授与するに相応しいと判定する。</p>